

· 临床研究 ·

ApoE 与 *SLCO1B1* 基因多态性与老年脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄的相关性

张慢, 王琦, 刘清林*, 林博

(北京中医药大学东方医院检验科, 北京 100078)

【摘要】 **目的** 分析 *ApoE* 与 *SLCO1B1* 基因在老年脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄中的分布情况, 及动脉狭窄程度与血脂的关系。 **方法** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月北京中医药大学东方医院脑动脉粥样硬化患者 200 例为脑梗死组, 以北美症状性颈动脉内膜剥脱术研究法分级标准划分动脉粥样硬化狭窄分级, 其中无狭窄患者 26 例、轻度狭窄患者 48 例、中度狭窄患者 45 例、重度狭窄患者 81 例; 并选取同时期健康人 70 名为对照组。对 *ApoE* 与 *SLCO1B1* 基因多态性采用基因芯片技术进行检测, 分析不同颅内动脉狭窄程度中各基因分布情况, 并总结影响老年脑梗死患者发生动脉狭窄的影响因素。采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用 LSD-*t* 检验、 χ^2 检验及方差分析。采用 logistic 回归分析对粥样动脉硬化狭窄的影响因素进行分析。 **结果** 脑梗死组高血压史、糖尿病史、吸烟史、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、*ApoE*、*SLCO1B1* 均高于对照组, 而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 低于对照组 ($P < 0.05$)。 *ApoE* 中 $\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 动脉硬化狭窄率最高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); *SLCO1B1* * 1b 与 *SLCO1B1* * 5 基因型组合中 1b/1b 狭窄率最高, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。随着动脉粥样硬化狭窄程度的加重, 总胆固醇、酰油三酯、LDL-C 浓度逐渐增加, HDL-C 浓度逐渐下降 ($P < 0.05$)。经 logistic 回归分析证实, LDL-C、*ApoE* $\epsilon 4$ 、*ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ 是老年脑梗死患者发生颅内粥样动脉硬化狭窄的危险因素。 **结论** LDL-C、*ApoE* $\epsilon 4$ 、*ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ 与颅内粥样动脉硬化狭窄具有相关性, 而 *SLCO1B1* 基因及基因组合与颅内粥样动脉硬化狭窄不相关。

【关键词】 老年人; 脑梗死; 动脉粥样硬化狭窄; *ApoE* 基因多态性; *SLCO1B1* 基因多态性

【中图分类号】 R743.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.01.005

Relationship between *ApoE* and *SLCO1B1* gene polymorphisms and intracranial atherosclerotic stenosis in elderly patients with cerebral infarction

ZHANG Man, WANG Qi, LIU Qing-Lin*, LIN Bo

(Clinical Laboratory, Oriental Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the distribution of *ApoE* and *SLCO1B1* genes in intracranial atherosclerotic stenosis in the elderly patients with cerebral infarction and investigate the relationship between the degree of arterial stenosis and blood lipids. **Methods** From February 2018 to February 2019, 200 patients with cerebral atherosclerosis in Oriental Hospital of Beijing University of Chinese Medicine were selected, and atherosclerotic stenosis was classified according to the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (no stenosis, mild stenosis, moderate stenosis, severe stenosis); *ApoE* and *SLCO1B1* gene polymorphisms were detected by gene chip technology, the distribution of each gene in different degrees of intracranial artery stenosis was analyzed, and the factors affecting the occurrence of arterial stenosis in the elderly patients with cerebral infarction were summarized. SPSS 23.0 was used for statistical analysis. Data comparison between the two groups was performed using LSD-*t* test, χ^2 test or Fisher exact test depending on data type. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of atherosclerotic stenosis. **Results** The history of hypertension, diabetes mellitus, smoking, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), *ApoE*, and *SLCO1B1* in the cerebral infarction group were higher than those in the control group, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than in the control group ($P < 0.05$). *ApoE* had the highest rate of atherosclerosis stenosis in $\epsilon 4$ and $\epsilon 3/\epsilon 3$, and the difference was significant ($P < 0.05$). The 1b/1b stenosis rate in the combination of *SLCO1B1* * 1b and *SLCO1B1* * 5 genotypes was the highest, but the difference was not significant ($P > 0.05$). With the aggravation of atherosclerotic stenosis, the concentration of total cholesterol, triglyceride, and LDL-C gradually increased, and the concentration of HDL-C gradually decreased ($P < 0.05$). Logistic regression analysis confirmed that LDL-C, *ApoE* $\epsilon 4$, *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ were risk factors for intracranial atherosclerotic stenosis in the elderly patients with CI. **Conclusion** LDL-C, *ApoE* $\epsilon 4$, *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ are associated with intracranial atherosclerosis and stenosis, and *SLCO1B1* gene and gene combination are not.

收稿日期: 2021-04-19; 接受日期: 2021-07-07

基金项目: 北京中医药大学基本科研业务费项目资质课题 (2019-JYB-115)

通信作者: 刘清林, E-mail: 23_liuqinglin@163.com

【Key words】 aged; cerebral infarction; atherosclerotic stenosis; *ApoE* gene polymorphism; *SLCO1B1* gene polymorphism

This work was supported by Basic Scientific Research Business Fee Project Qualification Project of Beijing University of Chinese Medicine (2019-JYB-115).

Corresponding author: LIU Qing-Lin, E-mail: 23_liuqinglin@163.com

有研究显示,在老年人心脑血管疾病中脑血管的病死亡率远高于冠心病^[1]。高龄患者以慢性缺血性脑血管病最为常见,其发病除与男性、年龄、高血压、糖尿病、脑血管病及他汀类药物有关外,还与血脂代谢及动脉粥样硬化狭窄有关。有研究显示,动脉粥样硬化狭窄的病理变化不仅受环境因素和生活习惯的影响,还与载脂蛋白 E (apolipoprotein, *ApoE*) 和有机阴离子转运体 1B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1, *SLCO1B1*) 基因调控相关^[2]。目前针对 *ApoE* 和 *SLCO1B1* 的研究主要为基因多态性对他汀类药物和抗肿瘤药等药代动力学等的影响,而与动脉粥样硬化狭窄的相关性研究较少。因此,本研究旨在探讨 *ApoE* 与 *SLCO1B1* 基因多态性对老年脑梗死 (cerebral infarction, CI) 患者颅内动脉粥样硬化狭窄的影响,并分析动脉粥样硬化狭窄程度与血脂的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月北京中医药大学东方医院 200 例脑梗死患者的临床资料,为脑梗死组。纳入标准:经磁共振成像检查结果证实,符合 2017 年《中国脑梗死中西医结合诊治指南》^[3];入组前 2 周末服用过降脂药物或诱导肝药酶的药物或食物;均存在运动量少、饮食热量高及吸烟饮酒等不良生活史;无近亲结婚及异族通婚史。排除标准:由心源性、炎症性及肿瘤等引起的缺血及出血性脑血管病;中重度营养不良;妊娠或哺乳期女性;资料不全。将脑梗死组患者按照狭窄程度^[4]分为无狭窄 ($n=26$ 例)、轻度狭窄 ($n=48$ 例)、中度狭窄 ($n=45$ 例) 及重度狭窄者 ($n=81$ 例)。并选取同时期健康人 70 名为对照组。

1.2 仪器与试剂

仪器:荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增仪 (盐城市安信实验仪器有限公司)、全自动基因芯片检测仪 [亚能生物技术 (深圳) 有限公司]、基因芯片阅读仪 [亚能生物技术 (深圳) 有限公司]、微量紫外光光度计 (上海美普达仪器有限公司) 及医用冰箱。试剂:*ApoE* 与 *SLCO1B1* 基因芯片检测试剂盒 (宁波普瑞柏生物技术股份有限公司)、血液基因组 DNA 提取检测试剂盒 (北京天根生化科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 颅内血管狭窄程度的判断标准 患者取仰卧位,应用 CT 血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 自升主动脉弓到颅底进行螺旋扫描,并应用北美症状性颈动脉内膜剥脱术研究 (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET) 标准计算颅内动脉狭窄率并进行程度评估。将颅内动脉分为 4 个等级:无狭窄 (狭窄率 = 0%)、轻度狭窄 ($0% < \text{狭窄率} < 50%$)、中度狭窄 ($50\% \leq \text{狭窄率} < 70%$) 及重度狭窄 ($70\% \leq \text{狭窄率} 100\%$)。

1.3.2 *ApoE* 与 *SLCO1B1* 多态基因检测 (1) 血液样本的采集:采集研究对象肘静脉血 4 ml,置于 EDTA 抗凝管中 (抗凝剂用 EDTA-2K)。(2) 基因组 DNA 片段提取:应用血液基本组 DNA 提取检测试剂盒,按其说明书进行操作。对提取的 DNA 采用 MD2000 型微量紫外光光度计进行检测, DNA 吸光度 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 在 1.8 ~ 2.0, DNA 浓度在 5 ~ 15 mg/L, 基因组 DNA 于冰箱 -20 °C 下进行保存。(3) 基因组 DNA 片段的扩增:反应程序为 50 °C 2 min, 95 °C 15 min, 94 °C 30 s, 65 °C 45 s, 各 45 个循环,开始进行 PCR 扩增。(4) 检测位点及结果判读:结合 PCR 体外扩增方法,采用基因芯片检测技术,对 *ApoE* 与 *SLCO1B1* 多态性位点按照试剂盒说明书进行检测,做空白对照及弱阳性对照,然后进行荧光信号的采集,结果为 FAM (*ApoE* 2526C, *ApoE* 4388T; *SLCO1B1* * 1b 388A, *SLCO1B1* * 5521T) 和 VIC (*ApoE* 2526T, *ApoE* 4388C; *SLCO1B1* * 1b 388G, *SLCO1B1* * 5521C)。结果的判读由专业人员操作完成。

1.3.3 资料收集与临床指标检测 进行人口学资料调查,包括男性、年龄、高血压病史、糖尿病史、吸烟史及饮酒史等。受试者于清晨空腹抽取静脉血 5 ml,对总胆固醇 (total cholesterol, TC)、酰油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 等进行检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用例数 (百分率) 表示,采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析对粥样动脉硬化狭窄的影响因素进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组与对照组患者一般资料比较

脑梗死组高血压史、糖尿病史、吸烟史、LDL-C、*ApoE*、*SLCO1B1* 均高于对照组, 而 HDL-C 低于对照组 ($P < 0.05$); 2 组男性、年龄、饮酒史、TC 和 TG 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1)。

2.2 不同程度动脉粥样硬化狭窄患者与 *ApoE* 基因多态性的分布

ApoE 等位基因中以 $\epsilon 4$ 狭窄率最高, 在 *ApoE* 基因型中以 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 狭窄率最高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$; 表 2)。

2.3 颅内动脉粥样硬化狭窄程度与 *SLCO1B1* 基因多态性的关系

SLCO1B1 等位基因中 388A>G、521T>C 分别以 GG、TT 狭窄率最高, 但不同程度粥样动脉硬化狭窄患者的 388A>G、521T>C 基因型分布比较, 差异均无统计

学意义 (均 $P > 0.05$); *SLCO1B1* * 1b 与 *SLCO1B1* * 5 基因型组合中 1b/1b 狭窄率最高, 但各基因型组合在不同程度粥样动脉硬化狭窄患者中的分布比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 3)。

2.4 颅内动脉粥样硬化狭窄程度与血脂成分的关系

随着动脉粥样硬化狭窄程度的加重, TC、TG、LDL-C 浓度逐渐增加, HDL-C 浓度逐渐下降, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$; 表 4)。

2.5 颅内动脉粥样硬化狭窄程度影响因素的 logistic 回归分析

以老年 CI 患者颅内动脉粥样硬化狭窄发生与否 (是=1, 否=2) 为因变量, 以男性、年龄、高血压、糖尿病、脑血管病、他汀类药物、TC、TG、HDL-C、LDL-C、*ApoE* 等位基因 ($\epsilon 4$)、*ApoE* 基因型 ($\epsilon 3/\epsilon 3$) 为自变量, 应用 logistic 回归分析动脉粥样硬化狭窄影响, 结果显示: LDL-C、*ApoE* $\epsilon 4$ 、*ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ 是老年 CI 患者发生颅内动脉粥样硬化狭窄的危险因素 (表 5)。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Cerebral infarction group (n=200)	Control group (n=70)	t/ χ^2	P value
Male [n(%)]	130 (65.00)	38 (54.28)	2.532	0.112
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	68.61 ± 11.63	69.48 ± 12.50	0.528	0.598
History of hypertension [n(%)]	120 (60.00)	9 (12.86)	46.186	<0.001
History of diabetes mellitus [n(%)]	52 (26.00)	7 (10.00)	8.370	0.004
Smoking history [n(%)]	80 (40.00)	15 (21.43)	7.842	0.005
Alcohol drinking history [n(%)]	67 (33.50)	16 (22.86)	2.759	0.097
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.98 ± 0.55	1.85 ± 0.56	1.694	0.091
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.53 ± 0.91	4.32 ± 0.95	1.643	0.102
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.31 ± 0.65	1.49 ± 0.32	3.015	0.003
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.62 ± 0.82	2.17 ± 0.78	4.001	<0.001
<i>ApoE</i> gene [n(%)]			29.058	<0.001
$\epsilon 2$	53 (26.50)	4 (5.71)		
$\epsilon 3$	145 (72.50)	57 (81.43)		
$\epsilon 4$	2 (1.00)	9 (12.86)		
<i>SLCO1B1</i> gene [n(%)]				
388A>G			6.071	0.048
GG	125 (62.50)	32 (45.71)		
AG	70 (35.00)	35 (50.00)		
AA	5 (2.50)	3 (4.29)		
521T>C			4.715	0.030
TT	155 (77.50)	45 (64.29)		
TC	45 (22.50)	25 (35.71)		
CC	0 (0.00)	0 (0.00)		

TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

表 2 不同程度颅内动脉粥样硬化狭窄患者与 *ApoE* 基因多态性的分布

Table 2 Distribution of *ApoE* gene polymorphisms in patients with different degrees of intracranial atherosclerosis stenosis [n(%)]

Degree of stenosis	n	Allele			Genotype					
		$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$
No	26	5 (19.23)*	7 (26.92)*	14 (53.85)	0 [#]	5 (19.23) [#]	0 [#]	14 (53.85)	6 (23.08) [#]	0 [#]
Mild	48	10 (20.83)*	9 (18.75)*	29 (60.42)	2 (4.17) [#]	8 (16.67) [#]	1 (2.08) [#]	29 (60.42)	7 (14.58) [#]	1 (2.08) [#]
Moderate	45	3 (6.67)*	8 (17.78)*	34 (75.56)	1 (2.22) [#]	3 (6.67) [#]	2 (4.44) [#]	32 (71.11)	8 (17.78) [#]	0 [#]
Severe	81	7 (8.64)*	13 (16.05)*	61 (75.31)	2 (2.47) [#]	7 (8.64) [#]	1 (1.23) [#]	61 (75.30)	12 (14.81) [#]	2 (2.47) [#]
Total	200	25 (12.50)*	37 (18.50)*	138 (69.00)	5 (2.50) [#]	23 (11.50) [#]	4 (2.00) [#]	136 (68.00)	33 (16.50) [#]	3 (1.50) [#]

Compared with $\epsilon 4$, * $P < 0.05$; compared with $\epsilon 3/\epsilon 3$, [#] $P < 0.05$.

表3 颅内动脉粥样硬化狭窄程度与 *SLCO1B1* 基因多态性的关系

Table 3 Relationship between degree of intracranial atherosclerotic artery stenosis and *SLCO1B1* gene polymorphism

Degree of stenosis	n	388A>G			521T>C		
		GG	AG	AA	TT	TC	CC
No	26	10(38.46)	14(53.85)	1(3.85)	19(73.08)	6(23.08)	1(3.85)
Mild	48	25(52.08)	20(41.67)	2(4.17)	32(66.67)	12(25.00)	2(4.17)
Moderate	45	25(55.56)	16(35.56)	3(6.67)	34(75.56)	8(17.78)	2(4.44)
Severe	81	45(55.56)	32(39.51)	3(3.70)	60(74.07)	20(24.69)	1(1.23)
Total	200	105(52.50)	82(41.00)	9(4.50)	145(72.50)	46(23.00)	6(3.00)
χ^2		2.074	2.315	2.325	0.870	0.299	1.165
P value		0.558	0.510	0.563	0.839	0.964	0.858

Degree of stenosis	n	Genotype					
		1a/1a	1a/1b	1a/15	1b/1b	1b/15	15/15
No	26	1(3.85)	12(46.15)	2(7.69)	6(23.08)	4(15.38)	1(3.85)
Mild	48	2(4.17)	17(35.42)	2(4.17)	12(25.00)	15(31.25)	1(2.03)
Moderate	45	3(6.67)	11(24.44)	5(11.11)	19(42.22)	3(6.67)	2(4.44)
Severe	81	3(3.70)	24(29.63)	8(9.88)	32(39.51)	11(13.58)	6(7.41)
Total	200	9(4.50)	64(32.00)	17(8.50)	69(34.50)	33(16.50)	10(5.00)
χ^2		0.270	4.004	1.552	5.472	7.271	1.690
P value		1.000	0.264	0.691	0.143	0.063	0.695

表4 颅内动脉粥样硬化狭窄程度与血脂成分的关系

Table 4 Relationship between degree of intracranial atherosclerotic stenosis and blood lipid composition (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Degree of stenosis	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
No	26	4.49±1.25	1.68±0.73	1.37±0.35	2.99±0.08
Mild	48	5.47±1.62	1.98±0.61	1.31±0.44	3.39±1.12
Moderate	45	6.97±1.16	2.26±0.62	1.28±0.43	4.32±0.50
Severe	81	6.53±1.11	2.44±0.60	1.17±0.33	4.44±0.55
F		42.011	23.515	2.488	21.889
P value		<0.001	<0.001	0.047	<0.001

TC: serum cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

表5 颅内动脉粥样硬化狭窄程度影响因素的 logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of factors affecting degree of intracranial atherosclerosis stenosis

Factor	β	SE	Wald χ^2	P value	OR	95% CI
Constant	5.827	3.259	3.005	0.070	4.377	-
LDL-C	3.561	1.667	4.203	0.030	0.021	0.008-0.813
<i>ApoE</i> allele ($\epsilon 4$)	1.615	0.347	13.59	0.001	0.209	0.088-0.557
<i>ApoE</i> genotype ($\epsilon 3/\epsilon 3$)	1.726	0.639	5.031	0.011	5.121	1.588-12.309

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; -: no datum

3 讨论

有研究证实,动脉粥样硬化是脑梗死的主要病理基础^[5,6]。研究显示 *ApoE* 基因多态性与个体血脂水平存在差异性^[7],而 *SLCO1B1* 不同基因型患者的血清血脂指标变化率无明显差异^[8]。有文献证实,血脂异常是脑梗死的危险因素^[9]。基于此,本研究分析了脑梗死患者 *ApoE*、*SLCO1B1* 与颅内动脉粥样硬化狭窄间的关系。

由本研究结果可得,脑梗死组的高血压史、糖尿病史、吸烟史、LDL-C、*ApoE*、*SLCO1B1*、HDL-C 与对照组相比差异显著。与肖林婷等^[10]报道相似,他们认为在脑梗死患者中 *ApoE* 基因型中 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 起到了重要的保护作用,提示 *ApoE* 与脑梗死患者颅内动脉粥样硬化狭窄相关。Wu 等^[11]报道,与对照组相比,脑梗死患者的 *SLCO1B1* 基因型和单倍型频率无统计学差异,与本研究的论点相一致,且本研究进一步论证了在不同程度动脉粥样硬化狭窄患者中 *SLCO1B1* 的 388A>G、521T>C 基因型分布比较差异无统计学意义,说明在本研究中 *SLCO1B1* 基因及基因组合对患者颅内动脉粥样硬化狭窄发生无影响,提示 *SLCO1B1* 与颅内动脉粥样硬化狭窄无关。但罗宝昌等^[12]研究显示, *SLCO1B1* 基因多态性可能与缺血性脑卒中有关。我们分析可能与本研究样本来源单一且较少有关。

孙成芝等^[13]经过 Spearson 相关性分析显示,oxLDL、LTB4 与 TC、TG、LDL-C、空腹血糖呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,与本研究结果相一致。国外学者 Pendlebury 等^[14]研究发现,在短暂性脑缺血发作和中风患者中, *ApoE*- $\epsilon 4$ 纯合性与事件前和事件后痴呆有关;肖林婷等^[10]发现,海南省男性而非女性脑梗死患者中 *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因型起到了很重要的保护性作用;但吉维忠等^[15]认为, $\epsilon 4$ 可能是脑血管疾病的保护因素;魏二佳等^[16]研究认为 *ApoE* 基因 $\epsilon 2$ 可能是潮汕人群中 SDICH 的风险因子。推测结论不一致原因可能:(1) *ApoE* 等位基因分布存在种族差异;(2)检测方法不同会导致结果不一致;(3)样本量选取的问题等。

综上,本研究从基因多态性角度分析了 *ApoE*、*SLCO1B1* 在老年脑梗死患者不同程度动脉粥样硬化

狭窄中的分布情况,及硬化狭窄程度与血脂的关系。总体来说,LDL-C、*ApoE* ε4、*ApoE* ε3/ε3 是影响动脉粥样硬化狭窄的主要因素,而 *SLCO1B1* 基因及基因组合对患者颅内动脉粥样硬化狭窄发生无影响。*ApoE* 基因多态性对动脉硬化狭窄的影响是通过血脂代谢,还是作为遗传易患病基因参与其发生发展过程,需要我们日后继续扩大样本量,进一步开展个性化干预进行深入研究探讨。

【参考文献】

[1] 何柳,石文惠.人口老龄化对中国人群慢性非传染性死亡率的影响[J].中华疾病控制杂志,2016,20(2):1221-1224. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbjkz.2016.02.004.
He L, Shi WH. Quantitative analysis of population aging on mortality disparities for major non-communicable diseases in China[J]. Chin J Dis Control Prevent, 2016, 20(2): 1221-1224. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbjkz.2016.02.004.

[2] 韩瑞玲,万自成,孙思,等.武汉地区大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中患者载脂蛋白E基因多态性分析[J].神经损伤与功能重建,2018,13(10):492-494. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.10.002.
Han RL, Wan ZC, Sun S, et al. Analysis of polymorphism distribution of *ApoE* gene in large artery atherosclerosis-subtype ischemic stroke patients in Wuhan[J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2018, 13(10): 492-494. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.10.002.

[3] 中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144. DOI: 10.7661/j.cjim.20171221.483.
Neurology Professional Committee of Chinese Society of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of cerebral infarction in China with integrated traditional Chinese and western medicine (2017)[J]. Chin J Integr Trad West Med, 2018, 38(2): 136-144. DOI: 10.7661/j.cjim.20171221.483.

[4] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. N Engl J Med, 1991, 325(7): 445-453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701.

[5] 郑晓阳.鞘磷脂类信号通路与动脉粥样硬化的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(1):87-92. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.01.017.
Zheng XY. Research progress on the relationship between sphingomyelin signaling pathway and atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(1): 87-92. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2019.01.017.

[6] 王淑琪,李慧,杨晓强,等.建立大鼠动脉粥样硬化模型的研究进展[J].中国医药导报,2020,17(12):45-48,68.
Wang SQ, Li H, Yang XQ, et al. Progress in the establishment of atherosclerosis models in rats[J]. China Med Herald, 2020, 17(12): 45-48,68.

[7] 刘婷婷,史海峰,刘静.急性脑血管病患者*ApoE*基因多态性临床分布特征及与血脂水平的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(3):25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.006.
Liu TT, Shi HF, Liu J. Clinical distribution of *ApoE* gene polymorphism in patients with acute cerebrovascular disease and its correlation with blood lipids[J]. J Mod Lab Med, 2019, 34(3): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.006.

[8] 郑桂茹,樊东升.*SLCO1B1*基因多态性与阿托伐他汀的安全性

及有效性相关性分析[J].中国现代应用药学,2019,36(10):1268-1272. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.10.020.
Zheng GR, Fan DS. Study on association between *SLCO1B1* genetic polymorphisms and efficacy and safety of atorvastatin[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(10): 1268-1272. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.10.020.

[9] 张涛,翟栋材,张晓愉.腔隙性脑梗死颈动脉超声检查及危险因素和预后研究[J].生物医学工程与临床,2021,25(1):30-34. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20201221.009.
Zhang T, Zhai DC, Zhang XY. Value of carotid ultrasonography risk factors and prognosis in patients with lacunar infarction[J]. Biomed Eng Clin Med, 2021, 25(1): 30-34. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.20201221.009.

[10] 肖林婷,周辉,周经霞.海南省人群中载脂蛋白E基因多态性和脑梗死的相关性研究[J].河北医药,2019,41(8):1190-1192. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.08.017.
Xiao LT, Zhou H, Zhou JX. Correlation between *APOE* gene polymorphisms and cerebral infarction in Hainan population[J]. Hebei Med J, 2019, 41(8): 1190-1192. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.08.017.

[11] Wu HM, Huang QY, Yu ZK, et al. The SNPs rs429358 and rs7412 of *APOE* gene are association with cerebral infarction but not SNPs rs2306283 and rs4149056 of *SLCO1B1* gene in southern Chinese Hakka population[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1):202. DOI: 10.1186/s12944-020-01379-4.

[12] 罗宝昌,张敬.*ApoE*和*SLCO1B1*基因多态性与缺血性脑卒中的相关性分析[J].卒中与神经疾病,2018,25(3):264-266. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.006.
Luo BC, Zhang J. Correlation analysis between *ApoE/SLCO1B1* genetic polymorphism and ischemic stroke[J]. Stroke Nervo Dis, 2018, 25(3): 264-266. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.006.

[13] 孙成芝,何成邦,汪发莲.氧化型低密度脂蛋白、白三烯B4与糖尿病并发动脉粥样硬化患者血脂水平的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2018,25(8):1200-1203. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.08.029.
Sun CZ, He CB, Wang FL. The correlation analysis between levels of oxidized low-density lipoprotein, leukotriene b4 and serum lipids in patients with diabetes mellitus complicated with atherosclerosis[J]. Lab Immun Clin Med, 2018, 25(8): 1200-1203. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.08.029.

[14] Pendlebury ST, Poole D, Burgess A, et al. *ApoE*-ε4 genotype and dementia before and after transient ischemic attack and stroke: population-based cohort study[J]. Stroke, 2020, 51(3):751-758. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026927.

[15] 吉维忠,吴世政,侯婧,等.青海世居藏族载脂蛋白E基因多态性与脑血管病的关系[J].中国神经精神疾病杂志,2019,45(4):207-211.
Ji WZ, Wu SZ, Hou J, et al. Relationship between apolipoprotein E genopolymorphism and cerebrovascular disease in Tibetan people in Qinghai province[J]. Chin J Nervous Mental Dis, 2019, 45(4): 207-211.

[16] 魏二佳,杨立定,陈文延,等.潮汕人群自发性深部脑出血与载脂蛋白E基因多态性的关系[J].中国微侵袭神经外科杂志,2017,22(1):27-31. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2017.01.008.
Wei EJ, Yang LD, Chen WY, et al. The relationship between spontaneous deep intracerebral hemorrhage and apolipoprotein E genetic polymorphisms in a Chaoshan cohort[J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2017, 22(1): 27-31. DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2017.01.008.